Hépatites Auto-Immunes

Critères et Scores Diagnostiques

Olivier CHAZOUILLERES

Service d'Hépatologie

Centre de référence des maladies inflammatoires des voies biliaires

Paris – Saint Antoine



HAI: Modes de Présentation

- **Présentation habituelle: signes généraux, nausées, douleurs articulaires parfois fièvre… mais 25% asymptomatiques**
- **Ictère ou antécédents d'ictère: 50%**
- **« Hépatite aigue »: ≈ 40%**
- **Insuffisance hépatique (sub)aigue: ≈ 5 %**
- **Cirrhose: ≈ 30%**
- **Maladies autoimmunes associées: 30-50%**
  - **CBP: 4 -14%, CSP: 2 - 8%**
  - **MICI: 2- 8%, Maladie coeliaque: 1 - 2%**
  - **PAR: 2 - 5%, Dysthyroidie: 10 - 23%, Diabète: 7 - 9%...**

(Gleeson et Heneghan, Gut 2011)

Eléments du Diagnostic d'HAI de l'Adulte

- **Gammaglobulines ou IgG élevées (> 1,5 N)**
- **Autoanticorps à un taux significatif :**
  - **AML (≥ 1/40), AAN (≥ 1/80) : HAI type 1 (> 80%)**
  - **Anti-LKM1, anti-LC1: HAI type 2 (<10%)**
  - **[Anti-SLA: HAI « type 3 » (<10%)]**
- **Hépatite d'interface (d'activité moyenne ou sévère)**
- **Contexte "autoimmun": sexe féminin, maladies autoimmunes associées, HLA DR3 ou DR4**

Aucun élément n'est spécifique +++

Ac Antinucléaires (IFI) et Hépatopathies

Hépatite chronique C	**15 %**	**(62/413)**
Hépatite chronique B	**14 %**	**(7/48)**
Hépatite aigüe B	**0 %**	**(0 / 10)**
Hépatite autoimmune	**69 %**	**(154 / 223)**
Cirrhose cryptogénétique	**36 %**	**(12 / 33)**
Maladie alcoolique du foie	**5 %**	**(1 / 19)**
Maladie de Wilson	**25 %**	**(5 / 20)**
Contrôles (sans maladie de foie)	**6 %**	**(12 / 200)**

Cibles mal connues !

(Clifford et al. Hepatology 1995
Gregorio et al. Clin Exp Immunol 1998)

Anti-Muscle Lisse (AML) et Anti-LKM1

- **AML:**

  2 principaux types:

  - **Anti-vimentine: peu spécifiques (HAI 1, hépatites virales , maladies de système …)**
  - **Anti-actine: +++ (HAI 1, hépatites virales , médicamenteuses)**

- **LKM1:**
  - **Cible : CYP2D6**
  - **HAI type 2 et hépatite virale C (reconnaissance de séquences peptidiques différentes du CYP2D6)**

Auto-anticorps « Inhabituels » et HAI

- **Souvent associés aux auto-anticorps « classiques »**
  - **HAI type 1:**
    - **anti-SLA: 6-32%**
    - **p-ANCA (atypiques [p-ANNA]): 30-50%**
    - **Anti-mitochondries: 5-10%**
  - **HAI type 2:**
    - **Anti-LC1: 10%**

- **Parfois isolés: prévalence globale < 5%**

Environ 10% des HAI sont « séronégatives » (tout du moins initialement)

Long-Term Follow-Up of Antimitochondrial Antibody–Positive Autoimmune Hepatitis

Conor O'Brien,[1] Supriya Joshi,[1] Jordan J. Feld,[2] Maha Guindi,[3] Hans P. Dienes,[4] and E. Jenny Heathcote[1]

- **126 HAI (score): 15 avec anti-M2 (IFI confirmée en Elisa)**
  [7 isolés, 8 avec AAN (n=6) ou AML (n=2)]

- **Traitement par corticoïdes et azathioprine**

- **Suivi: 1 à 27 ans**
  - ♥ **Anti-M2 persistants: 15/15**
  - ♥ **Évolution identique à HAI habituelles**
  - ♥ **Aucune apparition de signes cliniques ou histologiques de CBP**

(Hepatology, 2008)

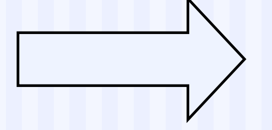
Diagnostic d'HAI

Aucun élément (biologique, immunologique, histologique) n'est spécifique

« the diagnosis is sometimes not straightforward and requires considerable clinical experience » ***(Gleeson et Heneghan, Gut 2011)***

"The diagnosis of AIH is a diagnosis of exclusion"

(M.Manns, C.Strassburg, Gastroenterology 2001)



Importance des critères diagnostiques négatifs

(absence d'autres causes d'hépatopathie
sauf cas particuliers CBP, CSP)

Diagnostic Différentiel des HAI

Révélation sous forme Chronique

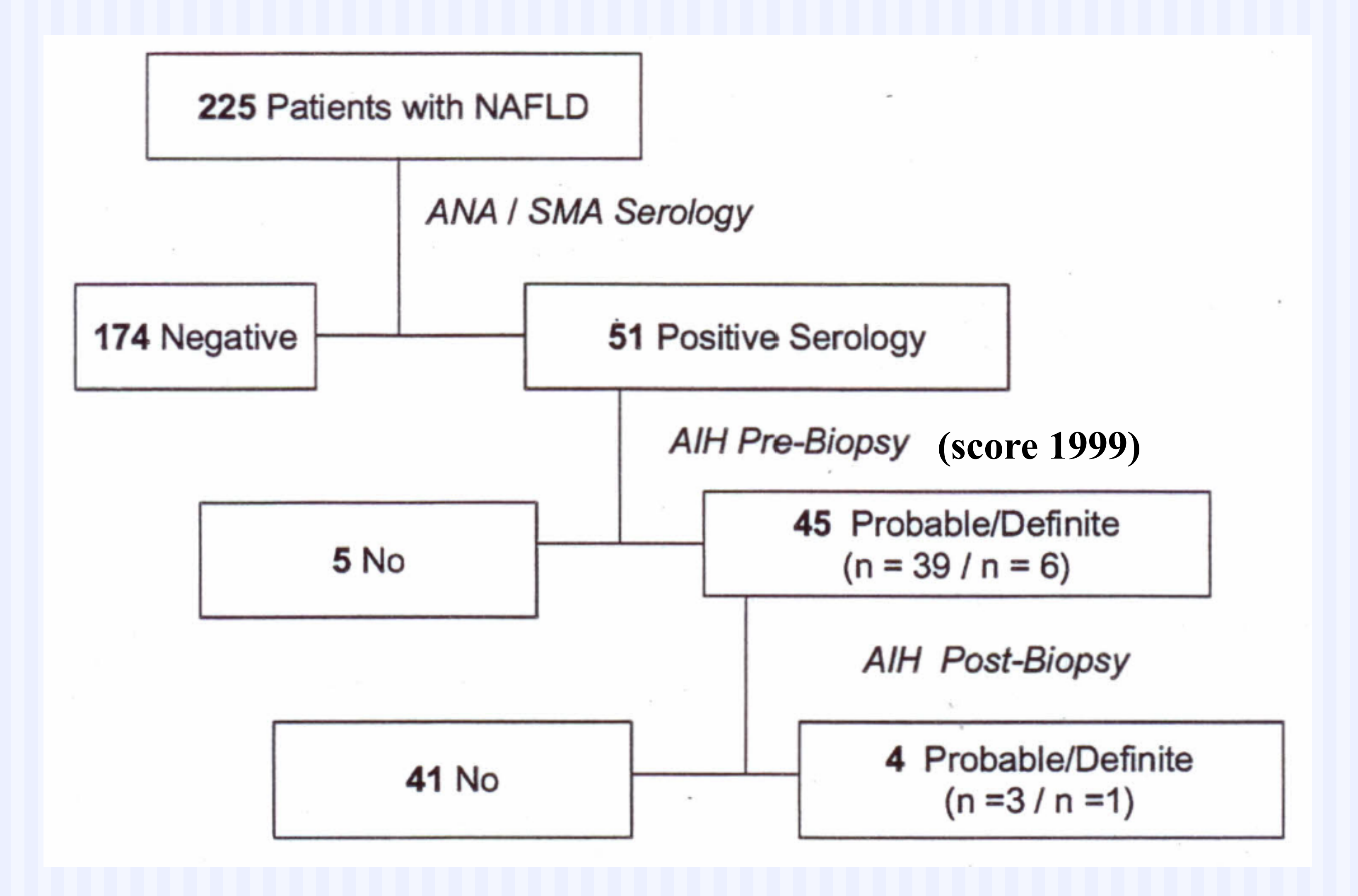
- Hépatite B (B- D)
- Hépatite C
- Steatohépatite (NASH)
- Hépatites médicamenteuses
- Maladie de Wilson
- Hémochromatose
- Déficit en alpha-antitrypsine
- Alcoolisme chronique
- Cirrhose biliaire primitive*
- Cholangite sclérosante*…

(*non exclusive)

Révélation sous forme Aiguë(1/3)

- Hépatite A
- Hépatite B, B-D
- Hépatite C
- Hépatite E
- Virus d'Epstein-Barr
- Virus herpès simplex
- Cytomégalovirus
- Hépatites médicamenteuses
- Maladie de Wilson…

NASH et Anti-Tissus

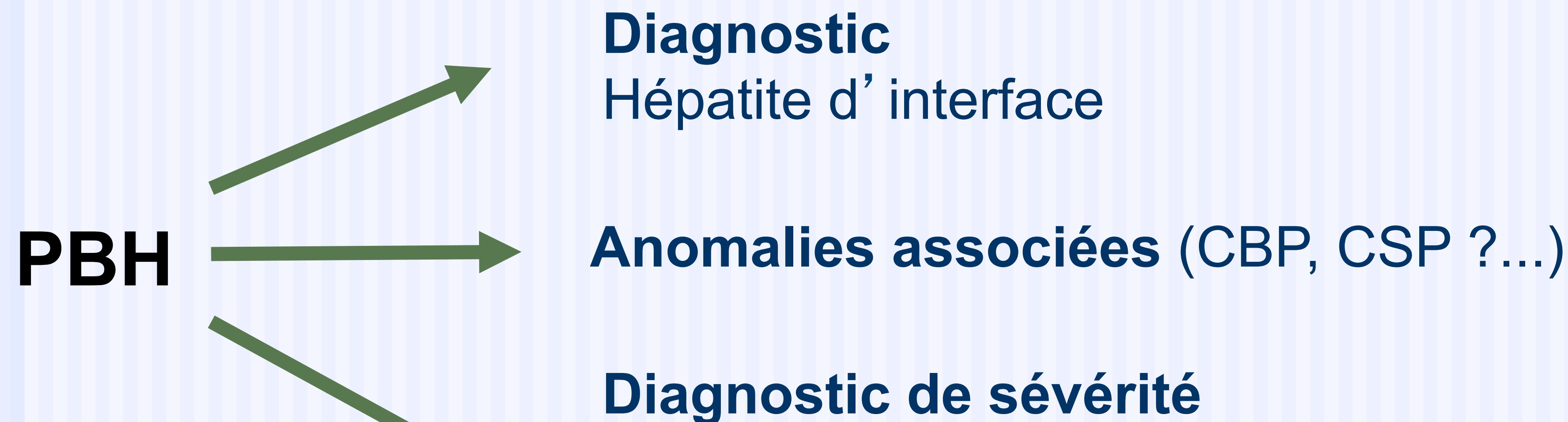


(Adams et al, Am J Gastroenterol 2004)

Biopsie Hépatique et HAI

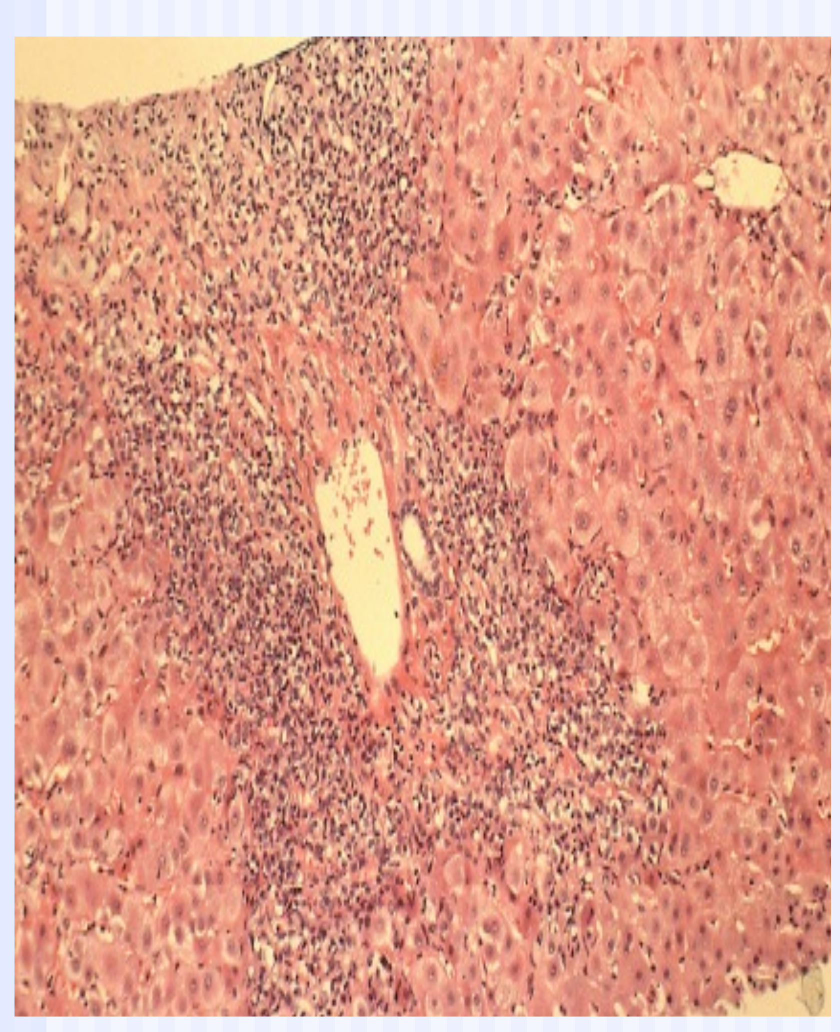
♣ **« Liver biopsy (LB) at presentation is recommended to establish the diagnosis and to guide the treatment decision. »**

(AASLD Practice Guidelines, Hepatology 2010)

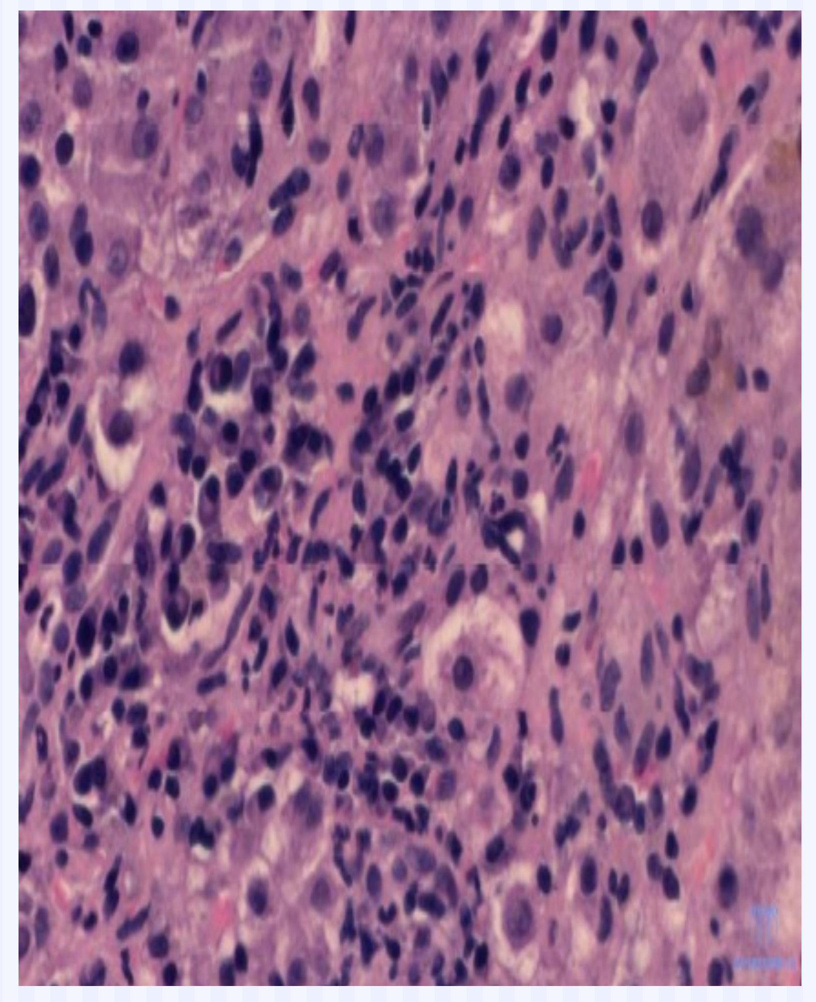


(Histologie: composant obligatoire des scores diagnostiques)

AIH Histology



Interface hepatitis



Plasma cell infiltration

Biopsie Hépatique et HAI

- **L'éventuelle non disponibilité ne doit pas retarder le début du traitement dans les formes aigues.**

(AASLD Practice Guidelines, Hepatology 2010)

Patients With Typical Laboratory Features of Autoimmune Hepatitis Rarely Need a Liver Biopsy for Diagnosis

257 HAI (97% avec ↑ Glob ou antitissus): histologie compatible = 95%

(Björnsson et al, Clin Gastroenterol Hepatol 2010)

⇒ Raisonnable de biopsier pour avoir un diagnostic de (quasi) certitude d'une maladie nécessitant un traitement immunosuppresseur prolongé…

Score International d'HAI (1999)

• Sexe	masculin	0
	féminin	+ 2
• M. auto-immune associée		+ 2
• Prise de médicament	non	− 4
	oui	+ 1
• Alcool	> 60 g/j	− 2
	< 25 g/j	+ 2
• Marqueurs viraux	neg	+ 3
	pos	− 3
• γ-globulines	> 20 g/l	+ 3
	15−20 g/l	+ 2
	10−15 g/l	+ 1
	< 10 g/l	0
• Pal/ALAT ou ASAT	< 1,5	+ 2
	1,5−3	0
	> 3	− 2

• Auto-Ac	> 1/80	+ 3
(AAN, AML, ALKM)	1/80	+ 2
	1/40	+ 1
	< 1/40	0
• Anticorps anti-mitos +		− 4
• Histologie :		
	− nécrose parcellaire	+ 3
	− infil. lympho-plasmo	+ 1
	− rosettes	+ 1
	− aucun de ces signes	− 5
	− « signes biliaires »	− 3
	− autres signes	− 3
• Autres marqueurs :		
	− autre autoanticorps	+ 2
	− HLA DR3 ou DR4	+ 1

Dg certain : > 15 ; probable : 10 à 15

• Traitement	réponse complète	+ 2
	rechute à l'arrêt	+ 1

Dg certain : > 17 ; probable : 12 à 17

(Alvarez et al, J Hepatol 1999)

Score: Attention au Mode d'emploi !

Explanatory notes for Table 5

1 The ALP:AST (or ALT) ratio relates to the degree of *elevation above upper normal limits* (unl) of these enzymes, i.e.=(IU/l ALP÷unl ALP)÷(IU/l AST÷unl AST)

2 Titres determined by indirect immunofluorescence on rodent tissues or, for ANA, on HEp-2 cells. Lower titres (especially of LKM-1) are significant in children and should be scored at least +1.

3 Score for markers of hepatitis A, B and C viruses (i.e. positive/negative for IgM anti-HAV, HBsAg, IgM anti-HBc, anti-HCV and HCV-RNA). If a viral aetiology is suspected despite seronegativity for these markers, tests for other potentially hepatotropic viruses such as CMV and EBV may be relevant.

4 History of recent or current use of known or suspected hepatotoxic drugs.

5 "Biliary changes" refers to bile duct changes typical of PBC or PSC (i.e. granulomatous cholangitis, or severe concentric periductal fibrosis, with ductopenia, established in an *adequate* biopsy specimen) and/or a substantial periportal ductular reaction (so-called marginal bile duct proliferation with a cholangiolitis) with copper/copper-associated protein accumulation.

6 Any other *prominent* feature or combination of features suggestive of a different aetiology.

7 Score for history of any other autoimmune disorder(s) in patient or first-degree relatives.

8 The additional points for other defined autoantibodies and HLA DR3 or DR4 (if results for these parameters are available) should be allocated *only* in patients who are seronegative for ANA, SMA and LKM-1.

9 Other "defined" autoantibodies are those for which there are published data relating to methodology of detection and relevance to AIH. These include pANCA, anti-LC1, anti-SLA, anti-ASGPR, anti-LP and anti-sulfatide (see text).

10 HLA DR3 and DR4 are mainly of relevance to North European caucasoid and Japanese populations. One point may be allocated for other HLA Class II antigens for which there is published evidence of their association with AIH in other populations.

- **Adaptations, interprétations diverses…**

ue de langage faussement commun

Score International d'HAI (2008)

Variable	Seuil	Points
AAN ou AML*	≥ 1/40	1
AAN ou AML* Ou Anti-LKM Ou Anti-SLA	≥ 1/80 ≥ 1/40 positif	2
IgG	> N > 1,1 N	1 2
Histologie hépatique (nécessaire présence d'une hépatite)	Compatible avec HAI Typique d'HAI	1 2
Absence d'hépatite virale	oui	2

≥ 6 : AIH probable, ≥ 7 : AIH certaine

(Hennes et al, Hepatology 2008)

* sur coupes de tissus, si HEp-2: titre/2, si ELISA: ?

Performances Diagnostiques des Scores (!?)
(Absence de « gold standard »)

Table 3. Comparison of Clinical Diagnoses and Scoring Diagnoses Using Each System

	Diagnosis by Scoring System, n (%)					
	Definite AIH		Probable AIH		Nondiagnostic	
Clinical Diagnosis	Original*	Simplified	Original*	Simplified	Original*	Simplified
AIH (n = 153)	140 (92)	132 (86)	13 (8)	14 (9)	0	7 (5)
Cryptogenic hepatitis (n = 21)	1 (5)	0 (0)	19 (90)	5 (24)	1 (5)	16 (76)
Chronic alcoholic liver disease (n = 11)	0 (0)	0 (0)	4 (36)	0 (0)	7 (64)	11 (100)
Chronic hepatitis B (n = 18)	0 (0)	0 (0)	6 (33)	2 (11)	12 (67)	16 (89)
Chronic hepatitis C (n = 120)	0 (0)	0 (0)	32 (27)	10 (8)	88 (73)	110 (92)
Primary biliary cirrhosis (n = 42)	0 (0)	0 (0)	2 (5)	6 (14)	40 (95)	36 (86)
Primary sclerosing cholangitis (n = 24)	2 (8)	2 (8)	7 (29)	3 (13)	15 (63)	19 (79)
Nonalcoholic fatty liver disease (n = 46)	1 (2)	0 (0)	3 (7)	1 (2)	42 (91)	45 (98)

(Czaja, Hepatology 2008)

Score 2008: plus simple et moins défavorisant pour les « overlaps »
autres situations: semble moins sensible mais plus spécifique

Diagnostic des HAI

Recognizing autoimmune hepatitis: Scores help, but no more

Ansgar W. Lohse

(J Hepatol, 2011)

Les scores en pratique:

- **Pas d' application « mécanique »**
- **Ne se substituent pas aux critères habituels**
- **Aide aux cliniciens (dans situations atypiques)**

NB: HAI « certaines » ou « probables »: même réponse au Tt

(Czaja,

Formes « Non-Classiques » d’HAI

- Age: possible après 60 ans
- Sexe: ♂
- Races: toutes
- Insuffisance hépatique (sub)aigüe: ≈ 5 %
- Auto-anticorps:
    - Absents (≈ 10%) ou « retardés »
    - Avec anti-mitochondries (sans overlap)
- γ-globulines normales (10-15%)
- Histologie atypique: prédominance centrolobulaire

→ Evoquer HAI devant toute hépatite d’étiologie indéterminée

HAI « Sero-Négatives »

- **Définition usuelle: ANoy, AML, LKM et Amit négatifs**
- **Fréquence (?): ≈ 10% de HAI**
- **Caractéristiques particulières:**
  - **Moins de maladies autoimmunes associées**
  - **γ-globulines ou IgG assez souvent normales dans les formes aigues (jusqu'à 39%)**
  - **Apparition des anticorps parfois retardée**
  - **En pratique:**
    - **Recherche des autoanticorps non conventionnels**
    - **PBH essentielle**
    - **Utilisation des scores diagnostiques (score 1999 ++)**
    - **Négativité des autoanticorps: corticothérapie possible**

(Czaja, Dig Dis Sci 2012)

Diagnostic des HAI - Conclusions

- **Présentation polymorphe**
- **Aucun critère n' est totalement spécifique**
- **« The clinical criteria for the diagnosis are sufficient to make or exclude definite or probable AIH in the majority of patients ».**
- **« Diagnostically challenging cases that have few or atypical clinical, laboratory, serological or histological findings should be assessed by the diagnostic scoring systems ».** ***(AASLD Practice Guidelines, Hepatology 2010)***